

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平1-190681

⑬ Int. Cl.⁴
C 07 D 471/04
// A 61 K 31/435

識別記号
1 0 6
A B B
A B D
A B Y
A D U
庁内整理番号
C-8829-4C

⑭ 公開 平成1年(1989)7月31日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全17頁)

⑮ 発明の名称 ビラゾロピリジン化合物

⑯ 特 願 昭63-12849

⑰ 出 願 昭63(1988)1月22日

⑱ 発 明 者 大 江 孝 範 大分県中津市大字蟬瀬617-1
⑱ 発 明 者 末 岡 広 幸 福岡県豊前市大字八屋704-2
⑱ 発 明 者 久 留 正 生 大分県中津市大字万田276-19
⑲ 出 願 人 吉富製薬株式会社 大阪府大阪市東区平野町3丁目35番地
⑳ 代 理 人 弁理士 高宮城 勝

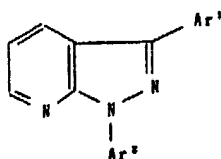
明 細 書

1. 発明の名称

ビラゾロピリジン化合物

2. 特許請求の範囲

1. 一般式



で変わされるビラゾロピリジン化合物またはその
医薬上許容し得る酸付加塩。

式中、Ar¹ はフェニル、ヘテロアリアルまたは
ベンゼン環上にハロゲン、水酸基、低級アルコキ
シおよびアルキルスルホニルから選ばれる置換基
を1～3個有するフェニルを、Ar² はフェニル、
ヘテロアリアルまたは芳香環上にハロゲン、水酸
基、アミノ、ニトロ、トリフルオロメチル、低級
アルキル、低級アルコキシ、ハロゲンで置換され

ていてもよい低級アルカノイルアミノおよびヒド
ロキシアルキルオキシから選ばれる置換基を1～
3個有するフェニル、ヘテロアリアルを示す。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は新規かつ医薬として有用であり、また
医薬の合成中間体としても重要なビラゾロピリジ
ン化合物に関する。

(従来の技術・発明が解決しようとする課題)

ジャーナル・オブ・ザ・ヘテロサイクリック・
ケミストリー、第12巻、1303ページ(1975年)
には1位および3位がアリアル基で置換された1H
-ビラゾロ(3,4-b)ピリジン化合物が開示
されており、また同誌、第16巻、1141ペー
ジ(1979年)にはアミノビラゾール化合物と
ジケトン化合物を反応させることによって得られ
る4位および6位に置換基を有する1H-ビラゾ
ロ(3,4-b)ピリジン化合物の合成方法が記
載されている。

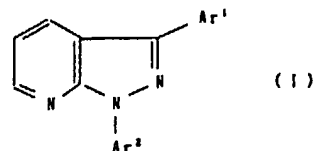
ところで、近年化学療法剤の顕著な発達により感染症の治療には目覚ましいものがある。しかし、その一方で従来の化学療法剤の効果が現われにくい日和見感染症や、癌患者に放射線治療や薬物療法が施された場合の白血球減少症に伴う感染症などの新たな問題が生じてきている。これらの感染症の治療のためには抗菌剤の使用に加え、弱っている患者の感染防御作用を復活させる薬剤の開発が望まれているが、未だ成功には至っていない。

(課題を解決するための手段)

本発明者らは、感染初期において最も重要な働きをしているとみられる白血球の貪食能亢進作用および増殖作用を主作用として持つ感染防御剤を開発すべく、鋭意研究を重ねた結果、新規なピラゾロピリジン化合物が所期の目的を達し、さらに自己免疫疾患、癌などの予防治療薬として有用な化合物の合成中間体としても重要であることを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は一般式

ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、2-ピラジニル、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル、2-キノリル、3-キノリル、2-ベンゾチアゾリルなどを、ハロゲンとはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素を、低級アルコキシとは直鎖または分枝鎖状のメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第3級ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどを、アルキルスルホニルとはメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニルなどを、低級アルキルとは直鎖または分枝鎖状のメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシルなどを、ハロゲンで置換されていてもよい低級アルカノイルアミノとはアセチルアミノ、プロピオニルアミノ、トリフルオロアセチルアミノなどを、ヒドロキシアルキルオキシとは2-ヒドロキシエチルオキシ、



で変わされるピラゾロピリジン化合物またはその医薬上許容し得る酸付加塩に関する。

式中、Ar¹ はフェニル、ヘテロアリールまたはベンゼン環上にハロゲン、水酸基、低級アルコキシおよびアルキルスルホニルから選ばれる置換基を1~3個有するフェニルを、Ar² はフェニル、ヘテロアリールまたは芳香環上にハロゲン、水酸基、アミノ、ニトロ、トリフルオロメチル、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲンで置換されていてもよい低級アルカノイルアミノおよびヒドロキシアルキルオキシから選ばれる置換基を1~3個有するフェニル、ヘテロアリールを示す。

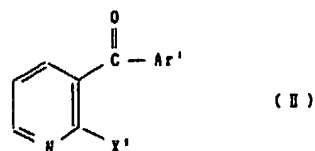
上記定義中、ヘテロアリールとは2-チエニル、3-チエニル、2-ピロリル、3-ピロリル、2-ビリジル、3-ビリジル、4-ビリジル、2-

2-ヒドロキシプロピルオキシ、3-ヒドロキシプロピルオキシ、2-ヒドロキシ-1-メチルエチルオキシ、2,3-ジヒドロキシプロピルオキシなどを示す。

一般式(I)の化合物の医薬上許容し得る酸付加塩とは塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、ギ酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩などがあげられる。また、水和物も本発明に包含される。

一般式(I)で変わされる化合物は、たとえば以下の方法等により製造することができる。

(i) 一般式



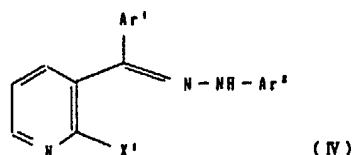
(式中、 X^1 はフッ素、塩素、臭素などのハロゲンを示し、 Ar^1 は前記と同義である。)

で表わされる化合物と、一般式



(式中、 Ar^2 は前記と同義である。)

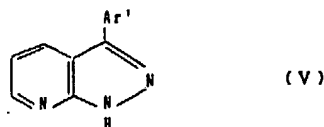
で表わされる化合物を脱水縮合させ、一般式



(式中、各記号は前記と同義である。)

で表わされる化合物を得、さらにこの化合物を閉環させる方法。

脱水縮合の反応条件は、一般式(II)、(III)で表わされる化合物中の置換基の種類により適宜選択され、好ましくはベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジン、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテルなどの反応に不活性な溶媒



(式中、 Ar^1 は前記と同義である。)

で表わされる化合物と、一般式



(式中、 X^2 はフッ素、塩素、臭素などのハロゲンを示し、 Ar^2 は前記と同義である。)

で表わされる化合物とを反応させる方法。

反応条件は、原料化合物中の置換基の種類により適宜選択され、好ましくはアセトン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジオキサン、トルエン、ピリジン、エタノールなどの反応に不活性な溶媒中、必要に応じてトリエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムハイドライド、ナトリウムアミドなど

中、必要に応じてモレキュラーシーブ、塩化カルシウムなどの脱水剤を用いて、50～250℃の温度で行なわれる。閉環反応は好ましくは、ピリジン、ベンゼン、トルエン、キシレン、プロパノール、ブタノール、ペンタノール、イソアミルアルコール、ヘキサノールなど反応に不活性な溶媒中、必要に応じて炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、トリエチルアミン、2-アミノピリジンなどの脱酸剤を用い、50～250℃の温度で進行する。

また、一般式(II)と一般式(III)で表わされる化合物をベンゼン、トルエン、キシレン、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ピリジンなどの適当な溶媒中で、必要に応じて適当な脱水剤や脱酸剤を用いて、100～250℃の温度で反応させることにより、一般式(IV)の化合物を単離することなく、一般式(I)で表わされる目的化合物が得られることもある。

(2) 一般式

の塩基を用いて、0～200℃の温度で進行する。

(3) 一般式(I)の化合物中、 Ar^2 に置換基としてアミノ基を有する場合は、対応するニトロ基を還元することによっても得ることができる。

還元の反応条件は、原料化合物の種類により、様々な還元剤を使用することができるが、たとえば、ラネーニッケル、パラジウム炭素などの触媒を用いる接触還元による方法、リチウムアルミニウムハイドライドなどの金属水素錯化合物を用いる方法、酸性溶液中、鉄粉を用いて還元する方法などがあげられる。

(4) 一般式(I)の化合物中、 Ar^2 に置換基としてトリフルオロアセチルアミノなどのハロゲンで置換されていてもよい低級アルカノイルアミノ基を有する場合は、対応するアミノ化合物を、アシル化することによっても得ることができる。

アシル化の反応条件は原料化合物の種類により適宜選択されるが、好ましくはトリフルオロ酢酸、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン、ピ

リジンなどの反応に不活性な溶媒中、無水酢酸、塩化プロピオンル、無水トリフルオロ酢酸、トリフルオロ酢酸クロライド等の反応剤を用いて0～200℃の温度で行なわれる。

(5) 一般式(1)の化合物中、 Ar^1 または Ar^2 に置換基として水酸基を有する場合は、対応する低級アルコキシ基を切断し、水酸基へと変換する方法によっても得ることができる。

低級アルコキシ基の切断は原料化合物の種類に応じて様々な反応条件を選択することができるが、たとえば塩化酸、臭化水素、ヨウ化水素、トリフルオロ酢酸、ピリジンの塩酸塩、塩化アルミニウム、臭化アルミニウム、ヨウ化マグネシウムエーテラート、三臭化ホウ素、メルカプタン-塩化アルミニウムなどの反応剤が使用できる。

(6) 一般式(1)の化合物中、 Ar^2 に置換基としてヒドロキシアルキルオキシ基を有する場合は、対応するヒドロキシ化合物を一般式



[作用および発明の効果]

本発明の化合物は、免疫機能不全による疾患動物などを用いた各種薬理実験において、すぐれた白血球貪食能亢進作用、マクロファージ貪食能亢進作用、白血球数回復作用、感染抵抗賦活作用、抗腫瘍作用、免疫能改善作用などを有することが明らかにされた。したがって、本発明化合物は制癌剤などによる化学療法に伴う白血球減少症、手術後などの生体防御能低下による感染症、アレルギー性疾患、エリテマトーデス、慢性関節リウマチなどの自己免疫疾患、癌などの予防または治療に用いることができる。

次に、本発明の化合物の薬理作用を具体的に実験方法とともに示す。

実験例1 白血球貪食能亢進作用

ストッセル(Stossel)らの方法(ジャーナル・オブ・クリニカル・インベスティゲーション・(Journal of Clinical Investigation) 第51巻、615ページ、1972年)に準じて行なった。

(式中、Zはハロゲンまたはバラトルエンスルホニルオキシ基などの脱離容易な基を置き、Rはヒドロキシアルキル基(2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシ-1-メチルエチル、2,3-ジヒドロキシプロピルなど)を示す。)

で表わされる化合物と反応させることによって得ることができる。

反応条件は使用する原料化合物中の置換基の種類により適宜選択され、好ましくはベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジン、エタノール、イソプロピルアルコール、エチレングリコールジメチルエーテル、ジメチルホルムアミド、ジオキサンなどの反応に不活性な溶媒中、必要に応じて水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水素化ナトリウム、トリエチルアミンなどの塩基を用い、0～250℃の温度で進行する。

ICRマウス(体重30～35g)にグリコーゲンを経口投与し、3時間後に腹水白血球を採取し、 5×10^4 個/mlの白血球懸濁液を調製し、この懸濁液200mlに試験化合物を加え、さらに100μlのマウス血清および100μlのイースト死菌(1×10^8 個/ml)を加え、37℃で20分間インキュベーションした。次いで、反応液中の約200個の白血球を顕微鏡(倍率×400)下で観察し、1個以上のイースト死菌を貪食した白血球数を計数した。対照の白血球の貪食率に対し、試験化合物0.1μM添加時の相対的割合を百分率で算出した。

実験例2 白血球数回復作用

ICRマウス(体重20～25g)に200mg/kgのシクロホスファミドを経口投与し、投与翌日に試験化合物0.3mg/kgを経口投与した。シクロホスファミド投与後4日目にICRマウスの血液を採取し、白血球数をコールター・カウンターにより測定した。シクロホスファミド投与マウスの末

精白血球数に対する相対的割合を百分率で算出した。

以上の実験例 1 および 2 の結果を下記の表に示す。

第 1 章

試 験 化 合 物	白血球貪食能 亢進作用	白血球数 回復作用
実施例 1 の 化合物	178%	202%
実施例 14 の 化合物	188%	167%
実施例 20 の 化合物	177%	186%

一般式(1)の化合物またはその医薬上許容し得る酸付加塩もしくは水和物を医薬として用いる場合、それ自体または薬理上許容される適宜の阻体、賦形剤、希釈剤などと混合し、錠剤、カプセル剤、散剤、注射剤などの形態で経口的または非経口的に投与することができる。投与量は対象疾患、症状、年齢または投与方法などによって変わり得るが、通常、成人1日当たり、経口投与の場合

ある 3-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾロ(3,4-b)ピリジンを 3-ジメチルアミノプロピルクロライドおよび炭酸カリウムとともに、ジメチルホルムアミド中、100℃で4時間攪拌し、トルエン-水で抽出後、有機層を濃縮することによって製造することができる。

(实 施 例)

以下、本発明化合物調製のための参考例および実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものでないことはいうまでもない。

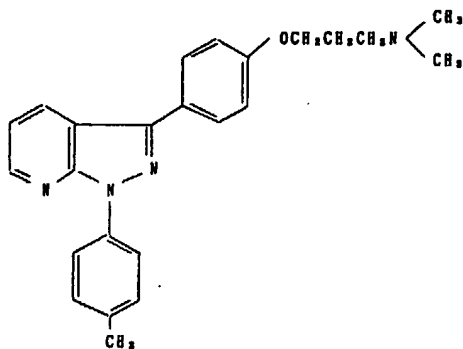
なお、参考例は合成中間体の製造例を示し、実施例は本発明化合物の製造例を示す。

参考例 1

4-クロロフェニル・2-クロロ-3-ピリジ
ル・ケトン 17.5.8 g および 4, 6-ジメチル-
2-ヒドラジノピリミジン 9.6.4 g をピリジン
9.3.5 ml に溶解し、4 時間加熱還流する。反応液

合、 $10 \sim 1000$ μ 程度、非経口投与たとえば
静脈内投与の場合、 $0.1 \sim 100$ μ 程度であり、
これを1回または数回に分けて投与することがで
きる。

また、本発明化合物は特願昭62-257649号明細書に記載の、自己免疫疾患、癌などの予防治療薬として有用な式



で変わされる化合物などの合成中間体としても有用である。

上記化合物は、本発明の実施例 64 の化合物で

を減圧下濃縮し、クロロホルムを溶出液としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製後、イソプロピルエーテルを加え、結晶化させると、4-クロロフェニル・2-クロロ-3-ピリジル・ケトン・4, 6-ジメチル-2-ピリミジニルヒドラゾン165.0 gが得られる。融点 196~197 °C

実施例 1

4-クロロフェニル・2-クロロ-3-ピリジ
ル・ケトン・4, 6-ジメチル-2-ピリミジ
ニルヒドラゾン 165.0 g および炭酸カリウム 165.0
g をイソペンチルアルコール 1.6 l に懸濁し、4
時間攪拌還流した後、反応液を減圧下濃縮する。
クロロホルム-水で抽出し、有機層を濃縮後、析
出した結晶を、イソプロピルエーテルで洗浄する。
得られた粗結晶をジオキサンから再結晶すると、
3-(4-クロロフェニル)-1-(4, 6-ジ
メチル-2-ピリミジニル)-1H-ピラゾロ
(3, 4-b)ピリジン 95.6 g が得られる。融点
210~211℃

実施例 2

2-クロロ-3-ビリジル・4-フルオロフェニル・ケトン 7.0 g および 3-ヒドラジノビリダジン 3.2 g をビリジン 5.3 ml に溶解し、9 時間加熱還流する。反応液を冷却し、析出する結晶を濾取し、クロロホルム-メタノールの混合溶媒から再結晶すると、3-(4-フルオロフェニル)-1-(3-ビリダジニル)-1H-ピラゾロ(3,4-b)ビリジン 4.1 g が得られる。融点 195~197℃

実施例 3

2-クロロ-3-ビリジル・2-チエニル・ケトン 4.5 g および 3-ヒドラジノビリダジン 2.2 g をビリジン 36.4 ml に溶解し、8 時間加熱還流する。反応液を濃縮し、クロロホルムを溶出液としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、イソプロピルエーテルを加え、結晶化する。ベンゼンから再結晶すると、1-(3-ビリダジニル)-3-(2-チエニル)-1H-ピラゾロ(

で精製した後、得られた粗結晶をイソプロピルエーテル-ベンゼンの混合溶媒から再結晶すると、3-(4-フルオロフェニル)-1-(2-ビリジル)-1H-ピラゾロ(3,4-b)ビリジン 1.3.7 g が得られる。融点 125~127℃

参考例 2

2-クロロ-3-ビリジル・2-チエニル・ケトン 10.0 g および フェニルヒドラジン 5.3 g をビリジン 60 ml に溶解し、7 時間加熱還流する。反応液を濃縮後、析出する結晶を水、次にメタノールで洗浄し、トルエンから再結晶すると、2-クロロ-3-ビリジル・2-チエニル・ケトン・フェニルヒドラゾン 5.0 g が得られる。融点 167℃ (分解)

実施例 6

2-クロロ-3-ビリジル・2-チエニル・ケトン・フェニルヒドラゾン 5.0 g および 炭酸カリウム 5.0 g をイソペンチルアルコール 50 ml に懸濁し、20 時間攪拌還流する。反応液を濃縮後、

3,4-b)ビリジン 1.4 g が得られる。融点 140~145℃

実施例 4

2-クロロ-3-ビリジル・2-チエニル・ケトン 5.5 g および 2-ヒドラジノビリジン 3.2 g をビリジン 41 ml に溶解し、9 時間加熱還流する。反応液を濃縮し、クロロホルムを溶出液としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製後、イソプロピルエーテルを加え、結晶化する。得られた粗結晶をイソプロピルエーテル-ベンゼンの混合溶媒から再結晶すると、1-(2-ビリジル)-3-(2-チエニル)-1H-ピラゾロ(3,4-b)ビリジン 3.3 g が得られる。融点 97~99℃

実施例 5

2-クロロ-3-ビリジル・4-フルオロフェニル・ケトン 15.3 g および 2-ヒドラジノビリジン 8.5 g をビリジン 115 ml に溶解し、5 時間加熱還流する。反応液を濃縮し、クロロホルムを溶出液としてシリカゲルカラムクロマトグラフィ

トルエン-水で抽出し、クロロホルムを溶出液としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する。得られた粗結晶をヘキサンから再結晶すると、1-フェニル-3-(2-チエニル)-1H-ピラゾロ(3,4-b)ビリジン 1.3 g が得られる。融点 70~71℃

参考例 3

2-クロロ-3-ビリジル・2-チエニル・ケトン 10.0 g および 3-トリフルオロメチルフェニルヒドラジン 8.7 g をビリジン 50 ml に溶解し、8 時間加熱還流する。反応液を濃縮し、トルエン-水で抽出し、イソプロピルエーテルを加えて結晶化すると、2-クロロ-3-ビリジル・2-チエニル・ケトン・3-トリフルオロメチルフェニルヒドラゾン 9.0 g が得られる。融点 136~140℃

実施例 7

2-クロロ-3-ビリジル・2-チエニル・ケトン・3-トリフルオロメチルフェニルヒドラゾ

ン 9.0 g および炭酸カリウム 5.0 g をイソペンチルアルコール 60 ml に懸濁し、18 時間攪拌還流する。反応液に水を加え、トルエンで抽出し、得られた結晶をメタノールで洗浄後、含水ジオキサノンから再結晶すると、3-(2-チエニル)-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピラゾロ(3,4-b)ピリジン 5.5 g が得られる。融点 150~151℃

参考例 4

2-クロロ-3-ビリジル・2-チエニル・ケトン 7.8 g と 4-クロロフェニルヒドラジン 5.0 g を用いて、参考例 2 および参考例 3 と同様に反応、処理すると、2-クロロ-3-ビリジル・2-チエニル・ケトン・4-クロロフェニルヒドラゾン 4.0 g が得られる。融点 170~172℃

実施例 8

2-クロロ-3-ビリジル・2-チエニル・ケトン・4-クロロフェニルヒドラゾン 4.0 g と炭酸カリウム 2.5 g とを用いて、実施例 6 および実

施例 7 と同様に反応、処理すると、1-(4-クロロフェニル)-3-(2-チエニル)-1H-ピラゾロ(3,4-b)ピリジン 1.6 g が得られる。融点 112~113℃

参考例 5

2-クロロ-3-ビリジル・2-チエニル・ケトン 7.8 g と 3-クロロフェニルヒドラジン 5.0 g とを用いて、参考例 2 および参考例 3 と同様に反応、処理すると、2-クロロ-3-ビリジル・2-チエニル・ケトン・3-クロロフェニルヒドラゾン 4.7 g が得られる。融点 152~154℃

実施例 9

2-クロロ-3-ビリジル・2-チエニル・ケトン・3-クロロフェニルヒドラゾン 4.7 g と炭酸カリウム 3.0 g とを用い、実施例 6 および実施例 7 と同様に反応、処理すると、1-(3-クロロフェニル)-3-(2-チエニル)-1H-ピラゾロ(3,4-b)ピリジン 2.1 g が得られる。融点 111~112℃

参考例 6

2-クロロ-3-ビリジル・2-ピロリル・ケトン 2.1 g とフェニルヒドラジン 1.4 g とを用いて、参考例 2 および参考例 3 と同様に反応、処理すると、2-クロロ-3-ビリジル・2-ピロリル・ケトン・フェニルヒドラゾン 1.0 g が得られる。融点 140℃ (分解)

実施例 10

2-クロロ-3-ビリジル・2-ピロリル・ケトン・フェニルヒドラゾン 1.0 g と炭酸カリウム 0.7 g とを用いて、実施例 6 および実施例 7 と同様に反応、処理すると、1-フェニル-3-(2-ピロリル)-1H-ピラゾロ(3,4-b)ピリジン 0.06 g が得られる。融点 114℃

参考例 7

2-クロロ-3-ビリジル・フェニル・ケトン 8.7 g とフェニルヒドラジン 5.2 g とを用いて参考例 2 および参考例 3 と同様に反応、処理すると、2-クロロ-3-ビリジル・フェニル・ケトン・

フェニルヒドラゾン 7.9 g が得られる。融点 182℃ (分解)

実施例 11

2-クロロ-3-ビリジル・フェニル・ケトン・フェニルヒドラゾン 7.8 g と炭酸カリウム 4.0 g とを用いて、実施例 6 および実施例 7 と同様に反応、処理すると、1,3-ジフェニル-1H-ピラゾロ(3,4-b)ピリジン 5.3 g が得られる。融点 100~102℃

参考例 8

2-クロロ-3-ビリジル・フェニル・ケトン 6.5 g と 4-ニトロフェニルヒドラジン 5.1 g とを用いて、参考例 2 および参考例 3 と同様に反応、処理すると、2-クロロ-3-ビリジル・フェニル・ケトン・4-ニトロフェニルヒドラゾン 4.8 g が得られる。融点 227℃ (分解)

実施例 12

2-クロロ-3-ビリジル・フェニル・ケトン・4-ニトロフェニルヒドラゾン 4.8 g と炭酸カリ

ウム 3.0 g とを用いて、実施例 6 および実施例 7 と同様に反応、処理すると、1-(4-ニトロフェニル)-3-フェニル-1H-ピラゾロ(3,4-b)ピリジン 3.0 g が得られる。融点 195℃

参考例 9

2-クロロ-3-ビリジル・フェニル・ケトン 5.7 g と 4-メトキシフェニルヒドラジン 3.6 g とを用いて、参考例 2 および参考例 3 と同様に反応、処理すると、2-クロロ-3-ビリジル・フェニル・ケトン・4-メトキシフェニルヒドラゾン 6.5 g が得られる。融点 137~138℃

実施例 13

2-クロロ-3-ビリジル・ケトン・4-メトキシフェニルヒドラゾン 6.5 g と炭酸カリウム 4.0 g とを用いて、実施例 6 および実施例 7 と同様に反応、処理すると、1-(4-メトキシフェニル)-3-フェニル-1H-ピラゾロ(3,4-b)ピリジン 3.5 g が得られる。融点 146~148℃

ヒドラジン 5.8 g とを用いて、参考例 2 および参考例 3 と同様に反応、処理すると、2-クロロ-3-ビリジル・4-クロロフェニル・ケトン・3-トリフルオロメチルフェニルヒドラゾン 8.7 g が得られる。融点 183~184℃

実施例 15

2-クロロ-3-ビリジル・4-クロロフェニル・ケトン・3-トリフルオロメチルフェニルヒドラゾン 8.5 g と炭酸カリウム 4.5 g とを用いて、実施例 6 および実施例 7 と同様に反応、処理すると、3-(4-クロロフェニル)-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピラゾロ(3,4-b)ピリジン 6.0 g が得られる。融点 133~135℃

参考例 12

2-クロロ-3-ビリジル・2,4-ジクロロフェニル・ケトン 8.4 g とフェニルヒドラジン 3.9 g とを用いて、参考例 2 および参考例 3 と同様に反応、処理すると、2-クロロ-3-ビリジ

参考例 10

2-クロロ-3-ビリジル・4-フルオロフェニル・ケトン 7.0 g と 3-クロロフェニルヒドラジン 5.1 g とを用いて、参考例 2 および参考例 3 と同様に反応、処理すると、2-クロロ-3-ビリジル・4-フルオロフェニル・ケトン・3-クロロフェニルヒドラゾン 7.7 g が得られる。融点 164~170℃

実施例 14

2-クロロ-3-ビリジル・4-フルオロフェニル・ケトン・3-クロロフェニルヒドラゾン 7.7 g と炭酸カリウム 4.0 g とを用いて、実施例 6 および実施例 7 と同様に反応、処理すると、1-(3-クロロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ(3,4-b)ピリジン 5.0 g が得られる。融点 144~146℃

参考例 11

2-クロロ-3-ビリジル・4-クロロフェニル・ケトン 7.5 g と、3-トリフルオロフェニル・2,4-ジメトキシフェニル・ケトン・フェニルヒドラゾン 8.8 g が得られる。融点 167℃

(分解)

実施例 16

2-クロロ-3-ビリジル・2,4-ジメトキシフェニル・ケトン・フェニルヒドラゾン 8.8 g と炭酸カリウム 5.0 g とを用いて、実施例 6 および実施例 7 と同様に反応、処理すると、3-(2,4-ジメトキシフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾロ(3,4-b)ピリジン 4.5 g が得られる。融点 85~87℃

参考例 13

2-クロロ-3-ビリジル・2,3-ジクロロ-4-メトキシフェニル・ケトン 9.5 g とフェニルヒドラジン 4.2 g とを用いて、参考例 2 および参考例 3 と同様に反応、処理すると、2-クロロ-3-ビリジル・2,3-ジクロロ-4-メトキシフェニル・ケトン・フェニルヒドラゾン 7.8 g が得られる。融点 166~168℃

実施例 17

2-クロロ-3-ビリジル・2, 3-ジクロロ-4-メトキシフェニル・ケトン・フェニルヒドラゾン 7.8 g と炭酸カリウム 4.5 g とを用いて、実施例 6 および実施例 7 と同様に反応、処理すると、3-(2, 3-ジクロロ-4-メトキシフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾロ(3, 4-b)ビリジン 4.9 g が得られる。融点 196~197℃

参考例 14

2-クロロ-3-ビリジル・4-メチルスルホニル・ケトン 7.5 g とフェニルヒドラジン 3.6 g とを用いて、参考例 2 および参考例 3 と同様に反応、処理すると、2-クロロ-3-ビリジル・4-メチルスルホニルフェニル・ケトン・フェニルヒドラゾン 7.0 g が得られる。融点 152℃(分解)

実施例 18

2-クロロ-3-ビリジル・4-メチルスルホニル・ケトン 8.5 g をビリジン 100 ml に溶解し、18 時間加熱還流する。反応液を濃縮後、トルエン-水で抽出し、有機層を濃縮する。残査にイソアミルアルコール 100 ml、炭酸カリウム 8.0 g を加え、20 時間攪拌還流する。反応液を減圧下濃縮し、トルエン-水で抽出し、メタノールを加え、結晶化させる。エタノールから再結晶すると、1-(4-メチルフェニル)-3-フェニル-1H-ピラゾロ(3, 4-b)ビリジン 1.5 g が得られる。融点 114~116℃

実施例 21

2-クロロ-3-ビリジル・4-ブロモフェニル・ケトン 5.0 g および 4-メチルフェニルヒドラジン 2.1 g をビリジン 50 ml に溶解し、9 時間加熱還流する。反応液を濃縮し、クロロホルム-水で抽出後、クロロホルムを溶出液としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する。これに炭酸カリウム 5.4 g とイソアミルアルコール 50 ml を加え、6 時間攪拌還流する。反応液を濃縮し、

ニルフェニル・ケトン・フェニルヒドラゾン 7.0 g と炭酸カリウム 4.0 g とを用いて、実施例 6 および実施例 7 と同様に反応、処理すると、3-(4-メチルスルホニルフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾロ(3, 4-b)ビリジン 3.7 g が得られる。融点 182~183℃

実施例 19

2-クロロ-3-ビリジル・フェニル・ケトン 6.6 g および 2-ヒドラジノベンゾチアゾール 5.0 g をビリジン 50 ml に溶解し、6 時間加熱還流する。反応液を濃縮し、メタノールを加え、不溶物を濾別する。濾液を冷却し、析出する結晶をエタノールから再結晶すると、1-(2-ベンゾチアゾリル)-3-フェニル-1H-ピラゾロ(3, 4-b)ビリジン 3.1 g が得られる。融点 157~159℃

実施例 20

2-クロロ-3-ビリジル・フェニル・ケトン 13.6 g および 4-メチルフェニルヒドラジン

クロロホルム-水で抽出後、得られた粗結晶をイソプロピルエーテル-ベンゼンの混合溶媒から再結晶すると、3-(4-ブロモフェニル)-1-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾロ(3, 4-b)ビリジン 2.4 g が得られる。融点 148~150℃

実施例 22

2-クロロ-3-ビリジル・4-フルオロフェニル・ケトン 5.0 g および 4-メチルフェニルヒドラジン 2.6 g をビリジン 50 ml に溶解し、10 時間加熱還流する。反応液を濃縮後、クロロホルム-水で抽出し、クロロホルムを溶出液としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する。これに炭酸カリウム 5.1 g およびイソアミルアルコール 50 ml を加え、6 時間攪拌還流する。反応液を濃縮後、クロロホルム-水で抽出し、得られた粗結晶をイソプロピルエーテル-ベンゼンの混合溶媒から再結晶すると、3-(4-フルオロフェニル)-1-(4-メチルフェニル)-1H-

ピラゾロ (3, 4-b) ピリジン 2.3 g が得られる。融点 132~134℃

実施例 23

2-クロロ-3-ビリジル・4-クロロフェニル・ケトン 5.0 g および 4-メチルフェニルヒドラジン 2.4 g をビリジン 25 ml に溶解し、9 時間加熱還流する。反応液を濃縮後、クロロホルムを溶出液としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する。これに炭酸カリウム 5.1 g およびイソアミルアルコール 60 ml を加え、17 時間攪拌還流する。反応液をクロロホルム-水で抽出し、ヘキサンを加え結晶化する。得られた粗結晶をイソプロピルエーテル-ベンゼンの混合溶媒から再結晶すると、3-(4-クロロフェニル)-1-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾロ (3, 4-b) ピリジン 2.6 g が得られる。融点 174~185℃

実施例 24

2-クロロ-3-ビリジル・4-クロロフェニル・ケトン 5.0 g および 4-メチルフェニルヒドラジン 2.4 g をビリジン 25 ml に溶解し、9 時間加熱還流する。反応液を濃縮後、クロロホルムを溶出液としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する。ヘキサンを加えて結晶化すると、1-(3-メトキシフェニル)-3-フェニル-1H-ピラゾロ (3, 4-b) ピリジン 2.1 g が得られる。融点 102~105℃

実施例 25

2-クロロ-3-ビリジル・フェニル・ケトン 4.3 g、4-イソプロピルフェニルヒドラジン 3.0 g および炭酸カリウム 3.5 g を用いて、実施例 20~25 と同様に反応、処理すると、1-(4-イソプロピルフェニル)-3-フェニル-1H-ピラゾロ (3, 4-b) ピリジン 1.7 g が得られる。融点 42~45℃

実施例 27

2-クロロ-3-ビリジル・フェニル・ケトン 5.0 g、4-フルオロフェニルヒドラジン 2.8 g および炭酸カリウム 4.7 g を用いて、実施例 20~25 と同様に反応、処理すると、1-(4-フ

ル・ケトン 7.5 g およびフェニルヒドラジン 2.3 g をビリジン 40 ml に溶解し、7 時間加熱還流する。反応液を濃縮後、水を加え、析出する結晶を濾過し、水、次いでメタノールで洗浄する。これに炭酸カリウム 6.0 g およびイソアミルアルコール 60 ml を加え、20 時間攪拌還流する。反応液を濃縮し、水を加え、析出する結晶を濾取し、水、次いでメタノールで洗浄する。含水ジオキサランから再結晶すると、3-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾロ (3, 4-b) ピリジン 4.5 g が得られる。融点 142~144℃

実施例 25

2-クロロ-3-ビリジル・フェニル・ケトン 6.5 g および 3-メトキシフェニルヒドラジン 4.2 g をビリジン 40 ml に溶解し、13 時間加熱還流する。反応液を濃縮し、ヘキサンを加え結晶化する。得られた粗結晶に炭酸カリウム 4.3 g およびイソアミルアルコール 30 ml を加え、25 時間攪拌還流する。反応液を濃縮後、クロロホルム

ルオロフェニル)-3-フェニル-1H-ピラゾロ (3, 4-b) ピリジン 1.7 g が得られる。融点 125~134℃

実施例 28

2-クロロ-3-ビリジル・フェニル・ケトン 7.6 g、3-メチルフェニルヒドラジン 4.3 g および炭酸カリウム 5.2 g を用いて、実施例 20~25 と同様に反応、処理すると、1-(3-メチルフェニル)-3-フェニル-1H-ピラゾロ (3, 4-b) ピリジン 2.5 g が得られる。融点 98~100℃

実施例 29

2-クロロ-3-ビリジル・フェニル・ケトン 2.4 g、4-ブromoフェニルヒドラジン 2.1 g および炭酸カリウム 2.7 g を用いて、実施例 20~25 と同様に反応、処理すると、1-(4-ブromoフェニル)-3-フェニル-1H-ピラゾロ (3, 4-b) ピリジン 1.5 g が得られる。融点 143~144℃

実施例 30

2-クロロ-3-ビリジル・フェニル・ケトン 5.0 g、4-クロロフェニルヒドラジン 3.3 g および炭酸カリウム 2.6 g を用いて、実施例 20～25 と同様に反応、処理すると、1-(4-クロロフェニル)-3-フェニル-1H-ピラゾロ(3, 4-b)ビリジン 1.0 g が得られる。融点 135～140℃

実施例 31

2-クロロ-3-ビリジル・フェニル・ケトン 5.0 g、3, 4-ジメチルフェニルヒドラジン 3.1 g および炭酸カリウム 4.5 g を用いて、実施例 20～25 と同様に反応、処理すると、1-(3, 4-ジメチルフェニル)-3-フェニル-1H-ピラゾロ(3, 4-b)ビリジン 1.6 g が得られる。融点 110～115℃

実施例 32

2-クロロ-3-ビリジル・4-フルオロフェニル・ケトン 7.0 g、2-クロロ-5-トリフル

- (4-クロロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ(3, 4-b)ビリジン 4.0 g が得られる。融点 181℃

実施例 35

2-クロロ-3-ビリジル・4-フルオロフェニル・ケトン 5.0 g、3-メチルフェニルヒドラジン 3.4 g および炭酸カリウム 5.0 g を用いて、実施例 20～25 と同様に反応、処理すると、3-(4-フルオロフェニル)-1-(3-メチルフェニル)-1H-ピラゾロ(3, 4-b)ビリジン 2.5 g が得られる。融点 115℃

実施例 36

2-クロロ-3-ビリジル・4-フルオロフェニル・ケトン 6.0 g、2-クロロフェニルヒドラジン 4.5 g および炭酸カリウム 2.5 g を用いて、実施例 20～25 と同様に反応、処理すると、1-(2-クロロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ(3, 4-b)ビリジン 1.7 g が得られる。融点 124～125℃

オロフェニルヒドラジン 6.3 g および炭酸カリウム 6.0 g を用いて、実施例 20～25 と同様に反応、処理すると、1-(2-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニル)-3-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾロ(3, 4-b)ビリジン 4.0 g が得られる。融点 137～139℃

実施例 33

2-クロロ-3-ビリジル・4-フルオロフェニル・ケトン 11.5 g、4-メトキシフェニルヒドラジン 7.5 g および炭酸カリウム 8.0 g を用いて、実施例 20～25 と同様に反応、処理すると、3-(4-フルオロフェニル)-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾロ(3, 4-b)ビリジン 2.0 g が得られる。融点 116℃

実施例 34

2-クロロ-3-ビリジル・4-フルオロフェニル・ケトン 9.4 g、4-クロロフェニルヒドラジン 4.7 g および炭酸カリウム 7.0 g を用いて、実施例 20～25 と同様に反応、処理すると、1

実施例 37

2-クロロ-3-ビリジル・4-クロロフェニル・ケトン 7.6 g、2, 4-ジクロロフェニルヒドラジン 5.3 g および炭酸カリウム 6.0 g を用いて、実施例 20～25 と同様に反応、処理すると、3-(4-クロロフェニル)-1-(2, 4-ジクロロフェニル)-1H-ピラゾロ(3, 4-b)ビリジン 5.3 g が得られる。融点 155～156℃

実施例 38

2-クロロ-3-ビリジル・フェニル・ケトン 41.3 g、4-メトキシフェニルヒドラジン 26.2 g および炭酸カリウム 43.2 g を用いて、実施例 20～25 と同様に反応、処理すると、1-(4-メトキシフェニル)-3-フェニル-1H-ピラゾロ(3, 4-b)ビリジン 32.0 g が得られる。融点 153～156℃

実施例 39

2-クロロ-3-ビリジル・4-フルオロフェニル・ケトン 68.2 g、3-メトキシフェニルヒ

ドラジン 4.0 g および炭酸カリウム 8.7.5 g を用いて、実施例 20 ~ 25 と同様に反応、処理すると、3-(4-フルオロフェニル)-1-(3-メトキシフェニル)-1H-ピラゾロ(3,4-b)ピリジン 4.9 g が得られる。融点 121 ~ 123 °C

実施例 40

2-クロロ-3-ビリジル・4-メトキシフェニル・ケトン 9.9 g、フェニルヒドラジン 4.3 g および炭酸カリウム 6.4 g を用いて、実施例 20 ~ 25 と同様に反応、処理すると、3-(4-メトキシフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾロ(3,4-b)ピリジン 3.3 g が得られる。融点 108 ~ 110 °C

実施例 41

2-クロロ-3-ビリジル・4-メトキシフェニル・ケトン 30.0 g、4-メチルフェニルヒドラジン 18.0 g および炭酸カリウム 20.0 g を用いて、実施例 20 ~ 25 と同様に反応、処理する

ム(油性、60%) 1.15 g を加え、さらに氷冷下、3-(2-チエニル)-1H-ピラゾロ(3,4-b)ピリジン 4.5 g を加える。室温で1時間攪拌後、2-クロロ-5-ニトロビリジン 3.5 g を加え、さらに室温で3時間攪拌する。反応液を濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=70:1で溶出)で精製後、得られた粗結晶をクロロホルムから再結晶すると、1-(5-ニトロ-2-ビリジル)-3-(2-チエニル)-1H-ピラゾロ(3,4-b)ピリジン 3.0 g が得られる。融点 208 ~ 210 °C

実施例 44

ジメチルスルホキシド 50 ml へ水素化ナトリウム(油性、60%) 1.2 g を加え、60 °C で25分間攪拌する。反応液を室温まで冷却後、3-(2-チエニル)-1H-ピラゾロ(3,4-b)ピリジン 5.0 g を加え、室温で1時間攪拌する。2-クロロ-4,6-ジメチルビリジン 3.9 g を

と、1-(4-メチルフェニル)-3-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾロ(3,4-b)ピリジン 2.2 g が得られる。融点 143 ~ 145 °C

実施例 42

ジメチルホルムアミド 45 ml へ水素化ナトリウム(油性、60%) 1.6 g を加え、これに3-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾロ(3,4-b)ピリジン 6.9 g を氷冷下ゆっくりと加える。室温で1時間攪拌後、2-プロモビリジン 5.7 g を加え、7時間攪拌還流する。反応液を濃縮し、クロロホルム-水で抽出後、クロロホルムを溶出液としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製後、イソプロピルエーテル-ベンゼンの混合溶媒から再結晶すると、3-(4-クロロフェニル)-1-(2-ビリジル)-1H-ピラゾロ(3,4-b)ピリジン 2.9 g が得られる。融点 132 ~ 135 °C

実施例 43

ジメチルホルムアミド 60 ml へ水素化ナトリウ

ム(油性、60%) 1.15 g を加え、さらに氷冷下、3-(2-チエニル)-1H-ピラゾロ(3,4-b)ピリジン 4.5 g を加える。室温で1時間攪拌後、2-クロロ-5-ニトロビリジン 3.5 g を加え、さらに室温で3時間攪拌する。反応液を濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=70:1で溶出)で精製後、得られた粗結晶をクロロホルムから再結晶すると、1-(5-ニトロ-2-ビリジル)-3-(2-チエニル)-1H-ピラゾロ(3,4-b)ピリジン 3.0 g が得られる。融点 208 ~ 210 °C

実施例 45

ジメチルスルホキシド 70 ml へ水素化ナトリウム(油性、60%) 1.3 g を加え、60 °C で20分間攪拌後、室温で3-フェニル-1H-ピラゾロ(3,4-b)ピリジン 5.0 g を加える。室温で1時間攪拌後、4-クロロ-6-メチルビリジン 3.3 g を加え、100 °C で2時間攪拌する。反応液を濃縮後、クロロホルム-水で抽出し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製後、イソプロピルエーテル-ベンゼンの混合溶媒から再結晶すると、1-(6-メチル-4-ビリミジニ

ル) - 3-フェニル-1H-ピラゾロ (3, 4-b) ピリジン 1.9 g が得られる。融点 163 ~ 167 °C

実施例 46

ジメチルホルムアミド 70 ml へ水素化ナトリウム (油性、60%) 1.9 g を加え、氷冷下、3-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾロ (3, 4-b) ピリジン 7.0 g を加える。室温で 1 時間攪拌後、2-クロロピラジン 4.2 g を加え、90 °C で 3 時間攪拌する。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製後、ベンゼンから再結晶すると、3-(4-クロロフェニル)-1-(2-ピラジニル)-1H-ピラゾロ (3, 4-b) ピリジン 2.9 g が得られる。融点 191 ~ 193 °C

ロクロフェニル)-1-(5-ニトロ-2-ピリジン)-1H-ピラゾロ (3, 4-b) ピリジン 1.2 g が得られる。融点 215 ~ 217 °C

実施例 49

3-フェニル-1H-ピラゾロ (3, 4-b) ピリジン 5.0 g と 2-クロロ-4, 6-ジメチルピリミジン 4.0 g とを用いて、実施例 42 ~ 47 と同様に反応、処理すると、1-(4, 6-ジメチル-2-ピリミジニル)-3-フェニル-1H-ピラゾロ (3, 4-b) ピリジン 2.4 g が得られる。融点 166 ~ 168 °C

実施例 50

3-(2, 3-ジクロロ-4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾロ (3, 4-b) ピリジン 5.0 g と 2-クロロ-4, 6-ジメチルピリミジン 2.7 g とを用いて、実施例 42 ~ 47 と同様に反応、処理すると、3-(2, 3-ジクロロ-4-メトキシフェニル)-1-(4, 6-ジメチル-2-ピリミジニル)-1H-ピラゾロ (3, 4

実施例 47

ジメチルホルムアミド 70 ml へ水素化ナトリウム (油性、50%) 1.8 g を加え、氷冷下、3-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾロ (3, 4-b) ピリジン 7.0 g を加えた後、室温で 1 時間攪拌する。2-クロロキノリン 5.2 g を加え、100 °C で 6 時間攪拌し、反応液を濃縮後、クロロホルムを加え、不溶物を濾別する。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製後、イソプロピルエーテル-ベンゼンの混合溶媒から再結晶すると、3-(4-クロロフェニル)-1-(2-キノリル)-1H-ピラゾロ (3, 4-b) ピリジン 1.4 g が得られる。融点 128 ~ 130 °C

実施例 48

3-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾロ (3, 4-b) ピリジン 10.0 g と 2-クロロ-5-ニトロピリジン 6.9 g とを用い、実施例 42 ~ 47 と同様に反応、処理すると、3-(4-ク

ロフェニル)-1-(5-ニトロ-2-ピリジン)-1H-ピラゾロ (3, 4-b) ピリジン 1.6 g が得られる。融点 210 ~ 212 °C

実施例 51

3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ (3, 4-b) ピリジン 2.7 g と 2-クロロ-4, 6-ジメチルピリミジン 1.8 g とを用いて、実施例 42 ~ 47 と同様に反応、処理すると、1-(4, 6-ジメチル-2-ピリミジニル)-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ (3, 4-b) ピリジン 1.2 g が得られる。融点 169 ~ 171 °C

実施例 52

3-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾロ (3, 4-b) ピリジン 5.5 g と 2-クロロ-4-メチルピリミジン 3.1 g とを用いて、実施例 42 ~ 47 と同様に反応、処理すると、3-(4-クロロフェニル)-1-(4-メチル-2-ピリミジニル)-1H-ピラゾロ (3, 4-b) ピリジン 2.1 g が得られる。融点 143 ~ 145 °C

実施例 53

3-(2-チエニル)-1H-ピラゾロ(3,4-b)ピリジン4.0gと2-クロロ-4-メチルピリミジン2.6gとを用いて、実施例42~47と同様に反応、処理すると、1-(4-メチル-2-ピリミジニル)-3-(2-チエニル)-1H-ピラゾロ(3,4-b)ピリジン2.5gが得られる。融点151~155℃

実施例 54

3-フェニル-1H-ピラゾロ(3,4-b)ピリジン5.6gと2-クロロピリミジン3.3gとを用いて、実施例42~47と同様に反応、処理すると、3-フェニル-1-(2-ピリミジニル)-1H-ピラゾロ(3,4-b)ピリジン4.9gが得られる。融点171~173℃

実施例 55

3-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾロ(3,4-b)ピリジン6.0gと2-クロロピリミジン3.0gとを用いて、実施例42~47と同

様に反応、処理すると、3-(4-クロロフェニル)-1-(2-ピリミジニル)-1H-ピラゾロ(3,4-b)ピリジン4.4gが得られる。融点190~193℃

実施例 56

3-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾロ(3,4-b)ピリジン5.5gと4-クロロ-6-メチルピリミジン3.1gとを用いて、実施例42~47と同様に反応、処理すると、3-(4-クロロフェニル)-1-(6-メチル-4-ピリミジニル)-1H-ピラゾロ(3,4-b)ピリジン2.8gが得られる。融点182~185℃

実施例 57

3-フェニル-1H-ピラゾロ(3,4-b)ピリジン4.0gと2-クロロピラジン2.6gとを用いて、実施例42~47と同様に反応、処理すると、3-フェニル-1-(2-ピラジニル)-1H-ピラゾロ(3,4-b)ピリジン1.4gが得られる。融点137~140℃

実施例 58

3-(2-チエニル)-1H-ピラゾロ(3,4-b)ピリジン5.0gと2-クロロピラジン3.1gとを用いて、実施例42~47と同様に反応、処理すると、1-(2-ピラジニル)-3-(2-チエニル)-1H-ピラゾロ(3,4-b)ピリジン2.0gが得られる。融点182~184℃

実施例 59

1-(5-ニトロ-2-ピリジル)-3-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾロ(3,4-b)ピリジン6.6gをメタノール200mlに溶解し、ラネーニッケルを加え、常圧で接触水素化を行なう。反応終了後、触媒を濾別し、減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=2:1で溶出)で精製する。得られた粗結晶をクロロホルム-メタノールの混合溶媒から再結晶すると、1-(5-アミノ-2-ピリジル)-3-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾロ(3,4-b)ピリジン3.2g

が得られる。融点205~209℃

実施例 60

1-(4-ニトロフェニル)-3-フェニル-1H-ピラゾロ(3,4-b)ピリジン7.13gをジオキサン2ℓに溶解し、ラネーニッケルを加え、常圧で接触水素化を行なう。反応終了後、触媒を濾別し、減圧下濃縮し、イソプロピルエーテルを加え結晶化する。得られた粗結晶をベンゼンから再結晶すると、1-(4-アミノフェニル)-3-フェニル-1H-ピラゾロ(3,4-b)ピリジン3.64gが得られる。融点159~162℃

実施例 61

1-(4-アミノフェニル)-3-フェニル-1H-ピラゾロ(3,4-b)ピリジン5.83gをトリフルオロ酢酸300mlに溶解し、氷冷下、無水トリフルオロ酢酸51.3gを加える。室温で3時間攪拌後、反応液を濃縮し、酢酸エチル-水で抽出する。イソプロピルエーテルを加え、結晶化させると、3-フェニル-1-(4-トリフル

オロアセチルアミノフェニル) - 1 H - ピラゾロ (3, 4 - b) ピリジン 6.3.5 g を得る。融点 172 ~ 174 °C

実施例 6 2

無水塩化アルミニウム 9.5.3 g をジクロロメタン 70.0 ml に懸濁し、n - ブチルメルカプタン 9.5.3 ml を加える。室温で 1 時間攪拌後、3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - (3 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ (3, 4 - b) ピリジン 7.6.1 g を加え、さらに室温で 5 時間攪拌する。反応液を、氷水に注ぎ析出する結晶を濾取し、水、次にイソプロピルエーテルで洗浄すると、3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ (3, 4 - b) ピリジン 5.3.8 g を得る。融点 171 ~ 173 °C

実施例 6 3

無水塩化アルミニウム 1.3.8 g をジクロロメタン 21.7 ml に懸濁し、n - ブチルメルカプタン 1.3.8 ml を加える。室温で 1 時間攪拌し、1 - (

1 H - ピラゾロ (3, 4 - b) ピリジン 19.6 g を得る。融点 200 ~ 202 °C

実施例 6 5

塩化アルミニウム 7.7 g をジクロロメタン 80 ml に懸濁し、n - ブチルメルカプタン 7.7 ml を加え、室温で 30 分間攪拌する。これに 3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ (3, 4 - b) ピリジン 9.7 g を加え、さらに室温で 2 時間攪拌後、少しずつ氷水を加える。析出する結晶を濾取し、水、次に石油エーテルで洗浄すると、3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ (3, 4 - b) ピリジン 7.3 g を得る。融点 193 ~ 194 °C

実施例 6 6

3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ (3, 4 - b) ピリジン 1.0 g、無水塩化アルミニウム 1.3 g および n - ブチルメルカプタン 1.3 ml とを用いて、

2 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾロ (3, 4 - b) ピリジン 15.5 g を加え、さらに 3 時間攪拌する。反応液を濃縮後、氷水に注ぎ、析出する結晶を濾取し、水、次にイソプロピルエーテルで洗浄する。イソプロピルエーテル - トルエンの混合溶媒から再結晶すると、1 - (2 - ヒドロキシフェニル) - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾロ (3, 4 - b) ピリジン 4.3 g を得る。融点 112 ~ 114 °C

実施例 6 4

無水塩化アルミニウム 2.8.0 g をジクロロメタン 15.0 ml に懸濁し、n - ブチルメルカプタン 1.9.0 g を加え室温で 1 時間攪拌する。これに 3 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - (4 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾロ (3, 4 - b) ピリジン 2.2.0 g を加え、室温で 4 時間攪拌後、少しずつ氷水を加える。析出する結晶を濾取し、水、次にメタノールで洗浄すると、3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - (4 - メチルフェニル) -

実施例 6 2 ~ 6 5 と同様に反応、処理すると、3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ (3, 4 - b) ピリジン 0.3 g を得る。融点 199 ~ 200 °C

実施例 6 7

3 - (4 - プロモフェニル) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ (3, 4 - b) ピリジン 1.0.8 g、無水塩化アルミニウム 7.6 g および n - ブチルメルカプタン 1.0.8 ml とを用いて、実施例 6 2 ~ 6 5 と同様に反応、処理すると、3 - (4 - プロモフェニル) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ (3, 4 - b) ピリジン 9.7 g を得る。融点 179 ~ 181 °C

実施例 6 8

1 - (3 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾロ (3, 4 - b) ピリジン 2.8.4 g、無水塩化アルミニウム 2.5.1 g および n - ブチルメルカプタン 2.5 ml とを用いて、実施例 6 2 ~ 6 5 と同様に反応、処理すると、1 - (3 - ヒ

ドロキシフェニル) - 3-フェニル-1H-ピラゾロ (3, 4-b) ピリジン 25.0 g を得る。融点 142~144℃

実施例 69

3-(4-メトキシフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾロ (3, 4-b) ピリジン 13.1 g、無水塩化アルミニウム 17.4 g および n-ブチルメルカプタン 17.4 ml を用いて、実施例 62~65 と同様に反応、処理すると、3-(4-ヒドロキシフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾロ (3, 4-b) ピリジン 12.0 g を得る。融点 178~181℃

実施例 70

3-(4-クロロフェニル)-1-(3-メトキシフェニル)-1H-ピラゾロ (3, 4-b) ピリジン 40.5 g、無水塩化アルミニウム 48.2 g および n-ブチルメルカプタン 48.2 ml を用いて、実施例 62~65 と同様に反応、処理すると、3-(4-クロロフェニル)-1-(3-ヒ

ドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ (3, 4-b) ピリジン 29.1 g を得る。融点 153~154℃

実施例 71

1-(3-メトキシフェニル)-3-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾロ (3, 4-b) ピリジン 70.0 g、無水塩化アルミニウム 112.7 g および n-ベンチルメルカプタン 130 ml を用いて、実施例 62~65 と同様に反応、処理すると、1-(3-ヒドロキシフェニル)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ (3, 4-b) ピリジン 63.7 g を得る。融点 198~200℃

実施例 72

1-(4-ヒドロキシフェニル)-3-フェニル-1H-ピラゾロ (3, 4-b) ピリジン 4.0 g、炭酸カリウム 2.4 g および 3-クロロプロピルアルコール 3.6 g をジメチルホルムアミド 60 ml に懸濁し、90℃で5時間加熱攪拌する。反応液を濃縮後、ベンゼン-水で抽出し、クロロホル

ムを抽出液としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、得られた粗結晶を含水アルコールから再結晶すると、1-(4-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)フェニル)-3-フェニル-1H-ピラゾロ (3, 4-b) ピリジン 1.1 g を得る。融点 133~138℃

ところで、前記したように本発明化合物は自己免疫疾患、癌などの予防治療薬として有用な化合物の合成中間体としても重要である。以下に、本発明化合物を出発化合物として用い、白血球貪食能亢進作用、白血球数回復作用、抗腫瘍作用を有する化合物を製造する方法を参考例として示す。

参考例

3-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾロ (3, 4-b) ピリジン 4.5 g、3-ジメチルアミノプロピルクロライド 2.2 g および炭酸カリウム 2.3 g をジメチルホルムアミド 15 ml に懸濁し、100℃で4時間攪拌後、トルエン-水で抽出し、有機層を

濃縮する。マレイン酸を加え塩とし、得られた粗結晶をエタノールから再結晶すると、3-(4-(3-ジメチルアミノプロピルオキシ)フェニル)-1-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾロ (3, 4-b) ピリジン・マレイン酸塩 4.0 g が得られる。融点 138~140℃

手続補正書 (自発)

通

昭和63年12月5日

特許庁長官 吉田文毅 殿

1. 事件の表示

昭和63年特許願第12849号

2. 発明の名称

ピラゾロピリジン化合物

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 大阪市東区平野町3丁目35番地

名 称 吉富製薬株式会社

(672) 代表者 奥田充夫

4. 代理人

住 所 大阪市東区平野町3丁目35番地

吉富製薬株式会社内

氏 名 弁理士(6630)高宮城 勝



5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

6. 補正の内容

明細書を次の通り補正する。

(1) 明細書第2頁12行「には1位・・・」から14行の「されており、また」までの記載を「および」に訂正し、同頁下から3行の「る」と「4位および・・・」の間に「1位および3位がアリール基で置換され、かつ」の記載を挿入する。

(2) 同書第29頁下から4行の「ジクロロ」を「ジメトキシ」に訂正する。

(3) 同書第40頁4行の「4-クロロフェ」を「4-フルオロフェ」に訂正する。

以 上

